

*С.И. Кутукова^{1,2}, Н.П. Беляк¹, Г.А. Раскин³, М.С. Мухина³, М.В. Кузьмина⁴,
Н.Е. Пестова⁴, Г.М. Манихас^{1,2}, А.И. Яременко², Ю.В. Иваськова¹*

Прогностическое значение экспрессии PD-L1 в опухолевых и иммунных клетках при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта

¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»,
²ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
³ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
⁴ЗАО «Биокад», Санкт-Петербург

Злокачественные опухоли, диагностируемые в полости рта, — это преимущественно различные виды плоскоклеточного рака (95 % от всех злокачественных опухолей данной локализации). Трудности диагностики и лечения обусловлены особенно сложной анатомической структурой полости рта, которая формируется с участием многих органов и тканей. Наиболее частыми локализациями злокачественных опухолей слизистой оболочки полости рта являются язык — 55 %, слизистая оболочка щеки — 12 %, дно полости рта — 10 %, альвеолярный отросток верхней челюсти и твердого неба — 9 %, альвеолярный отросток нижней челюсти — 6 %, мягкое небо — 2 %. Злокачественные опухолевые клетки несут на своей поверхности лиганды PD-L1, причем уровень его экспрессии нередко коррелирует с неблагоприятным прогнозом, в частности, при таких опухолях как меланома, рак почки, немелкоклеточный рак легких (НМКРЛ). Актуальной представляется оценка корреляции между избыточной экспрессией PD-L1 и общей выживаемостью у пациентов со злокачественными опухолями слизистой полости рта.

Ключевые слова: опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, PD1-терапия, экспрессия PD-L1, PD-ligand 1, рак полости рта

Иммунная система играет важную, а иногда и ключевую роль в развитии и прогрессировании плоскоклеточного рака головы и шеи, поскольку и в этой форме рака обнаружены различные механизмы избегания опухолью иммунного ответа [3]. Известно, что наличие CD8(+) лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (TILs), может быть достоверным предиктором ответа солидных опухолей на анти-PD1-терапию [7, 11]. Однако с целью реализации программы иммунного уклонения опухоли некоторые контрольные точки, представляющие собой специфические

рецепторы в микроокружении опухоли, могут быть использованы иммунной системой, чтобы вызвать дисфункцию и истощение эффекторных Т-клеток [8]. Было идентифицировано несколько таких рецепторов, включая и PD-1/PD-L1. Идентификация профиля экспрессии и прогностического воздействия этих молекул способствовала дальнейшему становлению иммунотерапии. В настоящее время прогностическое значение PD-L1 все еще остается спорным, и распределение PD-L1 на опухолевых или иммунных клетках не было всесторонне проанализировано в плоскоклеточных опухолях головы и шеи. По данным литературы экспрессия PD-L1 может коррелировать с улучшением показателей выживаемости и повышенной частотой TIL в некоторых опухолях с одной стороны, и являться фактором неблагоприятного прогноза течения заболевания, с другой [1, 2, 4, 5, 6, 9, 10, 12]. Соответственно, определение частоты выявляемости и прогностического значения этих молекул у больных раком головы и шеи может помочь в разработке новых методов подхода и лечения данной когорты пациентов.

Целью данной работы стало изучение экспрессии PD-L1 в клетках плоскоклеточной карциномы слизистой оболочки полости рта и в иммунных клетках, а также влияние уровня экспрессии на общую выживаемость пациентов рассматриваемой когорты.

Материалы и методы

Общая характеристика пациентов

Под нашим наблюдением находились 60 пациентов, 37 мужчин и 23 женщины, в возрасте от 42 до 82 лет, медиана возраста составила 59 лет. Все пациенты прошли лечение с июля 2010 года по настоящее время в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» по поводу верифицированного плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта.

У 26 пациентов первичный опухолевый очаг локализовался на слизистой оболочке передней и средней частей

языка, у 13 — на слизистой оболочке дна полости рта, 4 пациента страдали поражением задней трети или корня языка и альвеолярной части нижней челюсти (соответственно), слизистая оболочка щеки являлась первичным очагом у 3 пациентов, 2 пациента страдали заболеванием слизистой оболочки ретромолярной области и по 1 случаю были зарегистрированы первичные поражения слизистой оболочки альвеолярного отростка верхней челюсти, небной дужки, боковой стенки глотки, твёрдого неба, слизистой оболочки крыло-челюстной складки и слизистой верхне-челюстной пазухи.

После проведённого стандартного обследования произведено определение стадии заболевания, причём, следует отметить, что в наше исследование не включались пациенты, имеющие признаки отдаленного метастазирования (M1). I стадия заболевания была выявлена у 3 пациентов, II — у 7 пациентов, III стадия опухолевого процесса была определена у 8 больных и IV — у 42 пациентов (IVA — 37 пациентов, IVB — 5 пациентов).

Проведённое морфологическое исследование у 23 пациентов выявило высокую степень дифференцировки опухолевого процесса, у 15 она была умеренной, опухоли 5 пациентов были расценены как низкодифференцированные и у 17 пациентов степень дифференцировки определена не была. В 27 образцах из 60 выявлены признаки ороговения, в 16 — признаки ороговения отсутствовали, 2 образца были с признаками частичного ороговения, а в остальных 15 — наличие ороговения не определено.

Методика иммуногистохимического исследования экспрессии PD-L1

Во всех случаях проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование экспрессии PD-L1 клоном антител BCDdx1020 (Биокад), разведение 1:4000, на парафиновых срезах толщиной 2-4 мкм, экспозиция 30 минут, система визуализации REVEAL Spring, демаскировка в буфере pH 8.

Перед этим клон BCDdx1020 был валидирован при помощи сравнительного анализа с антителами к PD-L1 клонов 22C3 (DAKO), SP263 (Вентана), SP142 (Вентана), SP142 (Spring). Был, кроме того, исследован контрольный материал (плацента, миндалина, клеточные культуры NCI-H226, MCF7, HCC70, ES-2), а также 15 случаев аденокарциномы легкого, 10 случаев плоскоклеточного рака легкого, 10 случаев рака мочевого пузыря. На контрольных тканях была достигнута полная конкордантность результатов при использовании BCDdx1020 и 22C3, SP263, SP142 (Spring). SP142 (Вентана) показывал более интенсивную реакцию в иммунных клетках, но процент окрашенных клеток на контрольных тканях совпадал с другими клонами.

На клиническом материале отдельно оценивалась экспрессия в опухолевых (ТС) и иммунных (ИС) клетках, инфильтрирующих опухоль, по системе ТС/ИС (ТС: 1 — 1%-4% позитивных опухолевых клеток, 2 — 5%-49%, 3 — >50%, ИС: 1 — 1%-4% позитивных иммунных клеток, 2 — 5%-9%, 3 — ≥10%). Случай считался совпадающим по экспрессии, если при окраске разными клонами попадал в одну и ту же группу ТС и ИС. При исследовании аденокарциномы легкого конкордантность BCDdx1020 с 22C3 и SP263 составила 80% (12 из 15), в двух случаях расхождение было по ТС, в одном — по ИС. Конкордантность BCDdx1020 с SP142 Spring достигла 93% (14 из 15), в одном случае было расхождение по ИС. Конкордантность BCDdx1020 с SP142 Вентана была 73% (11 из 15), в трех случаях было расхождение по ТС, в одном по ИС. При исследовании плоскоклеточного рака легкого конкордантность BCDdx1020 с SP142 Вентана была 70% (7 из 10), в 3 случаях было расхождение по ТС, конкордантность с 22C3,

SP263, SP142 Spring составила 90% (9 из 10), в одном случае было расхождение по ТС. При исследовании рака мочевого пузыря конкордантность BCDdx1020 с SP142 Вентана была 100%, с 22C3, SP263, SP142 Spring 90% (9 из 10), в одном случае было расхождение по ТС. При сопоставлении 22C3, SP263, SP142 Spring и SP142 Вентана наибольшую дискордантность показало использование SP142 Вентана (до 40% при аденокарциноме легкого, 30% при плоскоклеточном раке легкого). Дискордантность 22C3, SP263, SP142 Spring между собой находилась примерно в тех же пределах, что и с BCDdx1020.

Результаты и обсуждение

Из 60 представленных образцов в 55 случаях была определена экспрессия PD-L1 как в опухолевых клетках, так и в клетках иммунной системы.

Уровень экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках варьировал от 0% до 70%, а уровень экспрессии PD-L1 в иммунных клетках — от 0% до 15% (рис. 1).

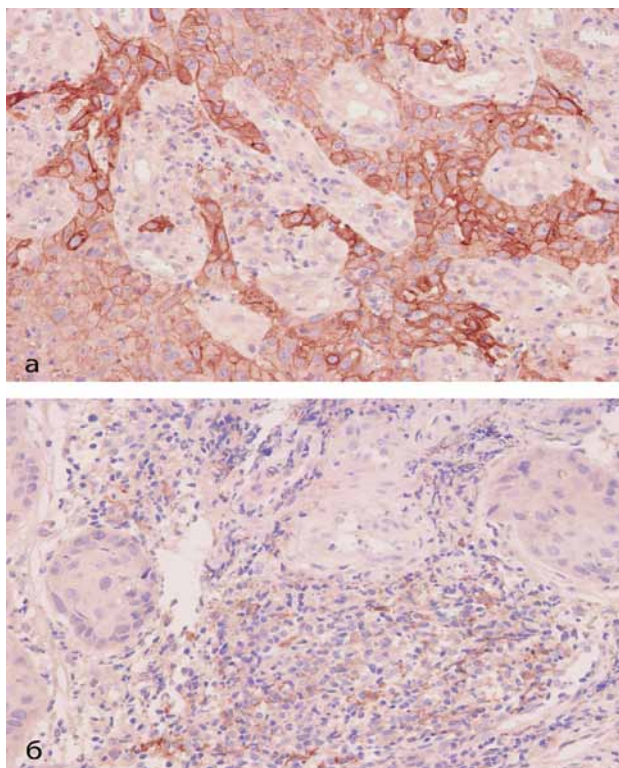


Рис.1. Экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках (а) и иммунных клетках (б) плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта, X 400

У большинства пациентов — 24 (43,64%) — рассматриваемой когорты экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках отсутствовала; у 9 пациентов (16,36%) уровень экспрессии составил от 1 до 4%, у 17 (30,91%) — от 5 до 50%, и у 5 пациентов (9,1%) — более 50%.

Среднее значение экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках составило $10,57 \pm 2,52$ (95% ДИ 5,51 — 15,63), медиана — 2,00 (95% ДИ

0,00 — 5,10). Стандартное отклонение (s) составило 18,36.

Полученные результаты представлены схематично в виде диаграммы типа «ящик с усами», где низ ящика соответствует первому квартилю (25%) и в рассматриваемой выборке совпадает с минимальным значением в выборке (0,00%), верх ящика — третьему квартилю (75%); линия внутри ящика соответствует медиане (2,00). Нижний ус, соответствующий минимальному значению в выборке (0,00%), совпадает с низом ящика, а верхний ус соответствует второму максимальному значению без учета выбросов.

Выбросы, представляющие собой значения экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках, выходящие за пределы 1,5 межквартильного размаха, представлены отдельными точками красного цвета. Все остальные значения экспрессии представлены точками синего цвета. Результаты данного анализа представлены на рис. 2.

Анализ уровня экспрессии PD-L1 в иммунных клетках выявил, что у 7 пациентов (12,73%) экспрессия PD-L1 отсутствовала, у 30 пациентов (54,55%) она варьировала от 1 до 4%, у 13 (23,64%) — от 5 до 9%, и у 5 (9,10%) экспрессия была более 10%.

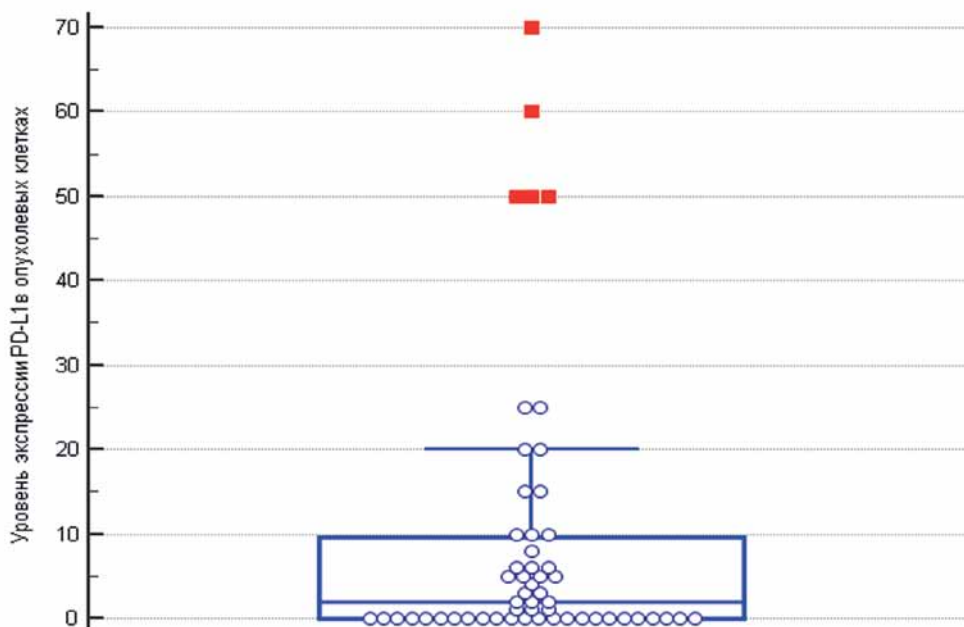


Рис. 2. Уровень экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках

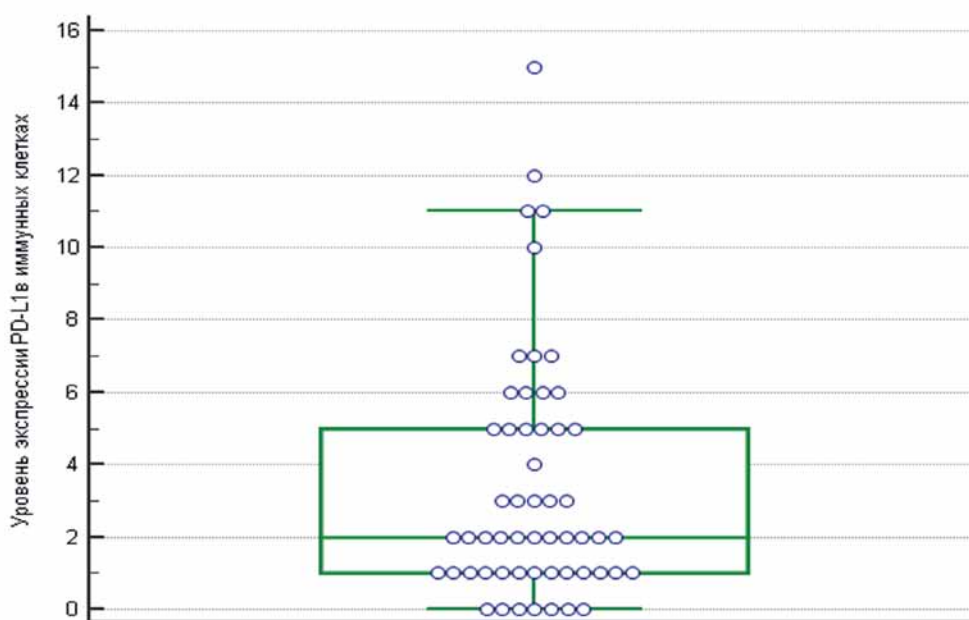


Рис. 3. Уровень экспрессии PD-L1 в иммунных клетках

Среднее значение экспрессии PD-L1 в иммунных клетках составило $3,30 \pm 0,45$ (95% ДИ 2,39 — 4,12), медиана — 2,00 (95% ДИ 1,00 — 3,00). Стандартное отклонение (s) составило 3,30.

Схематично полученные результаты также представлены в виде диаграммы «ящик с усами», где низ ящика соответствует первому квартилю (25%), верх ящика — третьему квартилю (75%); линия внутри ящика соответствует медиане (2,00). Нижний ус, соответствует минимальному значению в выборке (0,00%), а верхний ус соответствует второму максимальному значению без учета крайнего максимального значения. Выбросы же, представляющие собой значения экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках, выходящие за пределы 1,5 межквартильного размаха, в рассматриваемом распределении отсутствуют. Все остальные значения экспрессии представлены точками синего цвета. Результаты данного анализа представлены на рис. 3.

При проведении сравнительного анализа уровня экспрессии с использованием t-критерия Стьюдента выявлено статистически значимое повышение уровня экспрессии PD-L1 в клетках самой опухоли по сравнению с иммунными клетками ($t=2,835$; ст.свободы=104; $p=0,0055$) (для подтверждения нормального распределения в обоих выборках использован тест Шапиро-Уилка: $W=0,6714$; $p<0,0001$).

Проведенный дальнейший корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Пирсона не выявил статистически значимой связи между опухолевыми и иммунными клетками по фактору экспрессии PD-L1: $r = -0,1380$ (95% ДИ -0,3936 — 0,1374), $p=0,3245$. Дополнительно следует отметить, что те пациенты (5 человек), у которых выявлена высокая экспрессия PD-L1 в опухоли, имели низкий (1-4%) уровень экспрессии PD-L1 в иммунных клетках или экспрессия этого белка у них вообще не определялась.

Влияние экспрессии PD-L1 на общую выживаемость пациентов

Проведен анализ общей выживаемости пациентов в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 как в опухоли, так и в иммунных клетках.

Общая выживаемость определялась от момента постановки диагноза злокачественного образования слизистой оболочки полости рта до момента смерти пациента от любой причины или до даты последнего контакта с больным. К моменту проводимого анализа завершенных наблюдений было 33 (60%) и 27 (40%) незавершенных (цензурированных). Причем, 29 пациентов (87,88%) умерли от прогрессирования рака слизистой оболочки полости рта, а 4 паци-

ента (12,12%) — от других причин. Анализ выживаемости проводился с использованием процедуры Каплана-Мейера, а сравнение кривых выживаемости — с использованием log-rank-теста. Медиана общей выживаемости рассчитывалась с двусторонним 95% доверительным интервалом (ДИ).

Медиана общей выживаемости общей когорты пациентов, включенных в исследование, составила 15,0 месяцев (95% ДИ от 9,0 до 19,0 месяцев).

Учитывая тот факт, что в исследование включены пациенты с различными демографическими (пол, возраст) и опухолевыми характеристиками (локализация первичного опухолевого очага, стадия процесса, дифференцировка опухоли и степень ороговения), на первом этапе было проведено построение регрессионной модели Кокса с целью выявления и оценки значимости влияния данных факторов на общую выживаемость пациентов, включенных в исследование.

Оценка значимости влияния демографических данных пациентов и основных характеристик опухолевого процесса на общую выживаемость

При построении модели Кокса произведена оценка влияния следующих показателей на общую выживаемость пациентов рассматриваемой группы: пол, возраст, локализация и стадия опухолевого процесса, дифференцировка опухоли и степень ее ороговения.

Общий уровень значимости построенной многофакторной модели Кокса составил $p=0,0970$, что свидетельствует об отсутствии статистически значимого влияния рассматриваемых показателей на общую выживаемость пациентов. Данный факт подтверждается и проведенным однофакторным анализом. Значимость влияния пола и возраста пациента составила соответственно $p(\text{пол})=0,4264$ и $p(\text{возраст})=0,5248$. Основные характеристики опухолевого процесса в большинстве своем также не оказали статистически значимого влияния на общую выживаемость и были следующими: локализация опухолевого процесса — $p=0,4959$; стадия опухолевого процесса — $p=0,0688$. Морфологические характеристики опухоли также не были связаны с общей выживаемостью: дифференцировка опухолевого процесса — $p=0,6864$; степень ороговения опухоли — 0,5557.

Экспрессия PD-L1 в опухоли

Медиана общей выживаемости у пациентов, опухоль которых не экспрессировала PD-L1, составила 16 месяцев (95% ДИ от 8 до 185 месяцев). Медиана общей выживаемости у па-

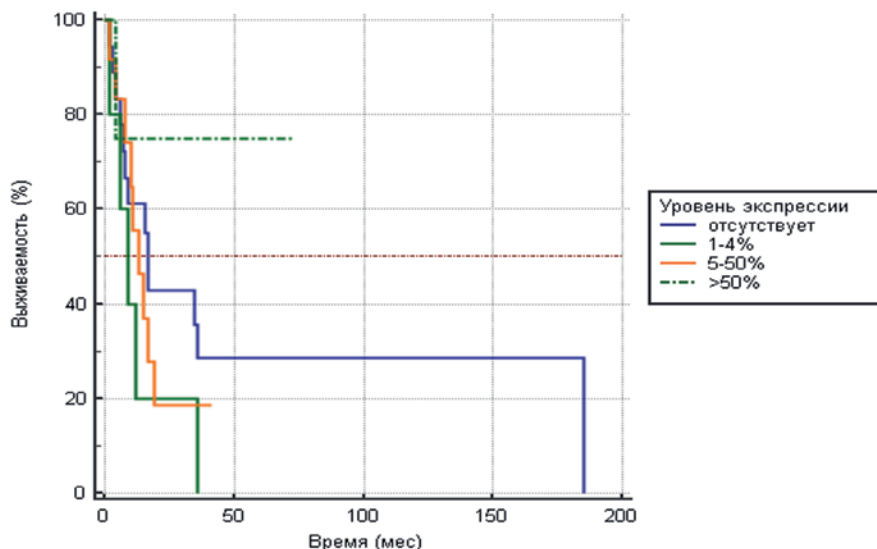


Рис. 4. Общая выживаемость пациентов с различным уровнем экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках

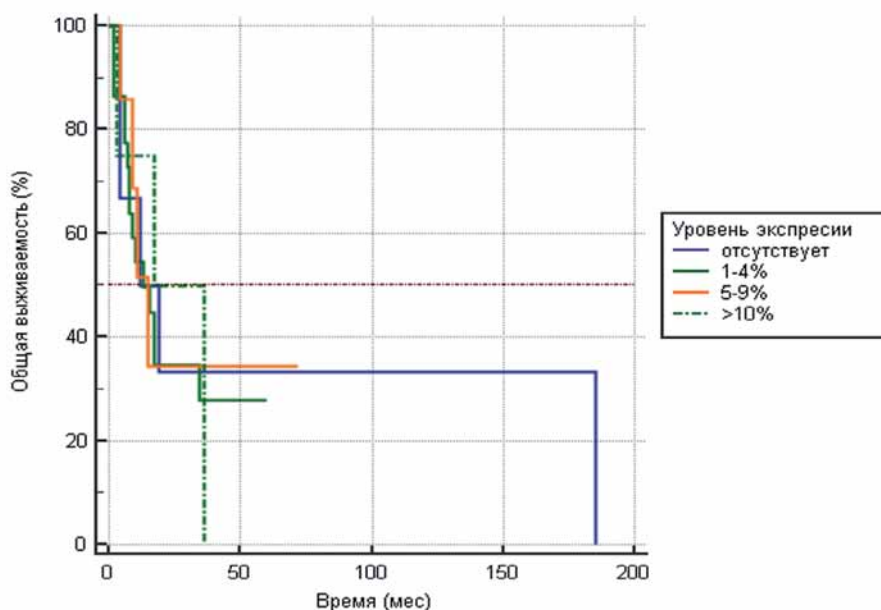


Рис. 5. Общая выживаемость пациентов с различным уровнем экспрессии PD-L1 в иммунных клетках

пациентов с низким (1–4%) уровнем экспрессии PD-L1 в опухоли составила 9 месяцев (95% ДИ от 2 до 36 месяцев). Медиана общей выживаемости у пациентов со средним (5–50%) уровнем экспрессии PD-L1 в опухоли равнялась 13 месяцам (95% ДИ от 7,5 до 17 месяцев). Полученные результаты не позволяют говорить о статистически достоверных различиях общей выживаемости у этих пациентов в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 в клетках опухоли ($p=0,1274$). В то же время, медиана общей выживаемости у 5 пациентов, опухоль которых экспрессировала PD-L1 > 50% до настоящего момента еще не достигнута и в среднем составляет пока 55 ($\sigma=14,722$) месяцев (95% ДИ от 26 до 84 месяцев). Причем, общее время на-

блюдения за данной группой пациентов составило 92 месяца. При этом лишь 1 пациентка из 5 (20%) умерла через 4 месяца после постановки диагноза плоскоклеточного рака слизистой оболочки боковой поверхности языка, T3N2cM0 от неизвестной причины.

Графическим отражением представленных результатов является рис. 4.

Полученные сведения об общей выживаемости в группах пациентов с различной экспрессией PD-L1 в клетках опухоли свидетельствуют о наличии нелинейного тренда в распределении значений экспрессии PD-L1, что может быть обусловлено, в том числе, и возможным возникновением смещения, которое в нашем случае вызвано малым количеством пациентов.

Кроме того, полученные результаты, позволяют нам присоединиться к тем авторам, которые рассматривают повышенную экспрессию PD-L1 в клетках солидных опухолей как неблагоприятный прогностический фактор [1,2,4,5,6,9,10,12].

Экспрессия PD-L1 в иммунных клетках

Медиана общей выживаемости у пациентов, иммунные клетки которых не экспрессировали PD-L1, составила 12 месяцев (95% ДИ от 4 до 185 месяцев). Медиана общей выживаемости у пациентов с низким (1-4%) уровнем экспрессии PD-L1 в иммунных клетках равнялась 13 месяцам (95% ДИ от 7,5 до 34,5 месяцев), а медиана общей выживаемости у пациентов со средним (5-9%) уровнем экспрессии PD-L1 в опухоли составила 15 месяцев (95% ДИ от 9 до 15 месяцев). Медиана общей выживаемости у 5 пациентов, иммунные клетки которых экспрессировали PD-L1 $\geq 10\%$ — 17 месяцев (95% ДИ от 3 до 36 месяцев). Полученные результаты не позволяют нам говорить о статистически значимых отличиях общей выживаемости в группах пациентов с различным уровнем экспрессии в иммунных клетках ($p=0,9611$). Полученные результаты схематично представлены на рис. 5.

Проведенный нами анализ общей выживаемости пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 в иммунных клетках выявил недостоверно большую общую выживаемость в той группе пациентов, иммунные клетки которых интенсивно ($>10\%$) экспрессировали PD-L1 (0,8148). Полученные результаты, вероятнее всего, требуют дальнейшего изучения в связи с возможным развитием некоторых смещений в тренде временного ряда из-за малого количества наблюдений.

Заключение

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Определение уровня экспрессии PD-L1 в опухолевых и иммунных клетках пациентов с плоскоклеточной карциномой слизистой оболочки полости рта показало, что эти опухоли являются весьма гетерогенными по данному признаку.

2. Сравнительный анализ уровня экспрессии PD-L1 в опухолевых и иммунных клетках показал статистически значимый более высокий уровень экспрессии PD-L1 в клетках самой опухоли по сравнению с иммунными клетками ($p=0,0055$). Дальнейший корреляционный анализ не выявил статистически достоверной свя-

зи ($p=0,3245$) между опухолевыми и иммунными клетками по фактору экспрессии PD-L1.

3. Проведенный анализ выживаемости позволил выявить некоторое, хоть и статистически недостоверное, увеличение общей выживаемости у тех пациентов, у которых уровень экспрессии PD-L1 в опухоли был определен как «негативный», и у пациентов с высоким показателем экспрессии PD-L1 в иммунных клетках. Отсутствие статистически значимых отличий может быть связано с малым количеством наблюдений, что, без сомнения, заставляет нас продолжать начатый поиск.

4. Отдельный интерес представляет малочисленная группа пациентов, у которых уровень экспрессии PD-L1 в опухоли высокий ($>50\%$), поскольку выживаемость этих пациентов достоверно превышает общую выживаемость пациентов остальных групп (медиана на сегодняшний момент еще не достигнута).

5. Однозначно оценить прогностическую ценность определения количественного уровня экспрессии PD-L1 в опухолевых и иммунных клетках в настоящий момент сложно, возможно в связи с малочисленностью выборки. Данный факт побуждает нас продолжать изучение этого вопроса, поскольку увеличение выживаемости пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки является в настоящее время крайне актуальной проблемой.

Конфликт интересов:

Реактивы для данного исследования были предоставлены ЗАО «Биокад». Два соавтора: Кузьмина М.В. и Пестова Н.Е. являются сотрудниками ЗАО «Биокад».

ЛИТЕРАТУРА

1. Chen D.S., Irving B.A., Hodi F.S. Molecular pathways: next-generation immunotherapy—inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1 // J. Clinical Cancer Research. — 2012. — Vol. 18. — P. 6580–6587.
2. D'Incecco A. et al. PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients // British J. Cancer. — 2015. — Vol. 112. — P. 95–102.
3. Ferris R.L. Immunology and immunotherapy of head and neck cancer // J. Clinical Oncology. — 2015. — Vol. 33. — P. 3293–3304.
4. Konishi J. et al. B7-H1 expression on non-small cell lung cancer cells and its relationship with tumor-infiltrating lymphocytes and their PD-1 expression // J. Clinical Cancer Research — 2004. — Vol. 10. — P. 5094–5100.
5. Lipson E.J. et al. PD-L1 expression in the Merkel cell carcinoma microenvironment: association with inflammation, Merkel cell polyomavirus and overall survival // J. Cancer Immunology Research. — 2013. — Vol. 1. — P. 54–63.
6. Mu C.Y. et al. High expression of PD-L1 in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating

- dendritic cells maturation // *J. Medical Oncology*. — 2011. — Vol. 28. — P. 682–688.
7. Ock C.Y. et al. Pan-cancer immunogenomic perspective on the tumor microenvironment based on PD-L1 and CD8 T cell infiltration // *J. Clinical Cancer Research*. — 2016. — Vol. 22. — P. 2261–2270.
 8. Partlova S. et al. Distinct patterns of intratumoral immune cell infiltrates in patients with HPV-associated compared to non-virally induced head and neck squamous cell carcinoma // *J. Oncoimmunology*. — 2015. — Vol. 4. — e965570.
 9. Song M. et al. PTEN loss increases PD-L1 protein expression and affects the correlation between PD-L1 expression and clinical parameters in colorectal cancer // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8. — e65821.
 10. Taube J.M. et al. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape // *Science Translation Medicine*. — 2012. — Vol. 4. — 127ra137.
 11. Teng M.W., Ngiew S.F., Ribas A., Smyth M.J. Classifying cancers based on T-cell infiltration and PD-L1 // *J. Cancer Research*. — 2015. — Vol. 75. — P. 2139–2145.
 12. Vassilakopoulou M. et al. Evaluation of PD-L1 expression and associated tumor-infiltrating lymphocytes in laryngeal squamous cell carcinoma // *J. Clinical Cancer Research*. — 2016. — Vol. 22. — P. 704–713.

S.I. Kutukova^{1,2}, N.P. Belyak¹, G.A. Raskin³, M.S. Mukhina³, M.V. Kuzminova⁴, N.E. Pestova⁴, G.M. Manikhas^{1,2}, A.I. Yaremenko², Yu.V. Ivaskova¹

The prognostic value of PD-L1 expression in tumor and immune cells in squamous cell carcinoma of the oral mucosa

¹St. Petersburg City Oncology Clinic
²I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University
³A.M. Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies
⁴Biocad
 St. Petersburg

The most frequent of malignant tumor sites of the oral mucosa are tongue — 55%, mucosa of the cheek — 12%, the fundus of the oral cavity — 10%, the alveolar process of the upper jaw and the hard palate — 9%, the alveolar process of the lower jaw — 6%, the soft palate — 2%. Malignant tumor cells carry PD-L1 ligands on their surface and its expression level is often correlated with an unfavorable prognosis in particular for such tumors as melanoma, kidney cancer and non-small cell lung cancer. It is relevant to evaluate the correlation between overexpression of PD-L1 and overall survival in patients with malignant tumors of the oral mucosa.

Key words: tumor-infiltrating lymphocytes, PD1-therapy, PD-L1 expression, PD-ligand 1, oral cavity cancer

Поступила в редакцию 13.07.2017 г.